

Magdalena Krakowska, Agnieszka Zięba, Urszula Czernek

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Sekwencyjne leczenie pacjenta z rakiem gruczołu krokowego z wykorzystaniem radioterapii oraz leków działających systemowo

Sequential treatment of a patient with prostate cancer using radiation, hormonal and chemotherapy

Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Krakowska
Klinika Chemioterapii Nowotworów
Katedry Onkologii UM w Łodzi
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. M. Kopernika w Łodzi
ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź
Tel.: +42 689 54 31
Faks.: +42 689 54 32
e-mail:
[magdalena.krakowska@stud.umed.lodz.pl](mailto:magdalenakrakowska@stud.umed.lodz.pl)

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono opis chorego leczonego od 11 lat z powodu raka gruczołu krokowego. U pacjenta zastosowano terapię hormonalną, pierwotnie zalecono przyjmowanie analogu LHRH, następnie po 2 latach dołączono antyandrogen. W 2009 roku mężczyzna rozpoczął leczenie w ośrodku onkologicznym, w którym przebył radioterapię na obszar gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych oraz kilkakrotne paliatywne napromienianie zmian przerzutowych w kościach. Po wykorzystaniu możliwości hormonoterapii i stwierdzeniu oporności nowotworu na kastrację u pacjenta zastosowano chemioterapię docetakselem. Od lutego 2012 roku chory otrzymuje octan abirateronu, uzyskując remisję markerową oraz kliniczną i radiologiczną stabilizację procesu. W tym okresie nie zaobserwowano istotnego pogorszenia stanu sprawności (ECOG PS 0–1), uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych, a pacjent pozostał aktywny zawodowo.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, oporność na kastrację, octan abirateronu

ABSTRACT

This article presents a patient with prostate cancer treated for 11 years. Primarily LHRH analogue was administered and an antiandrogen was added after 2 years. In 2009 the patient received prostate radiotherapy and then palliative irradiation of metastatic lesions in the bones. After finding castration-resistant prostate cancer, chemotherapy (docetaxel) was administered. Since February 2012 the patient has been receiving abiraterone acetate achieving marker and clinical remission as well as radiological stabilization. No significant deterioration in performance status (ECOG PS 0–1) is observed, moreover reduction in pain has been noted. The patient remains professionally active.

Key words: prostate cancer, castration resistance, abiraterone acetate

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. C, C16–C18

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, supl. C, C16–C18
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Terapia pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty polega na sekwencyjnym wykorzystaniu hormonoterapii oraz chemioterapii. Leczeniem pierwszego wyboru jest hormonoterapia, która wydłuża czas przeżycia oraz łagodzi objawy choroby [1, 2]. Po stwierdzeniu oporności

na kastrację przez długi czas chemioterapia pozostawała jedynym postępowaniem o udowodnionej skuteczności. Obecnie do dyspozycji lekarzy są nowe leki hormonalne: octan abirateronu i enzalutamid, dzięki którym uzyskano wydłużenie czasu przeżycia chorych oraz poprawę jakości życia [3–5]. Alternatywą jest chemioterapia drugiej linii kabazytakselem [6].

Istotnym elementem leczenia pozostaje paliatywna radioterapia, która umożliwia zmniejszenie dolegliwości bólowych u 80–90% chorych z rozsiewem do kości [2].

Opis przypadku

W październiku 2003 roku u 56-letniego mężczyzny w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej (ECOG PS0) rozpoznano raka gruczołu krokowego (*adenocarcinoma* G2, Gl. s. 5 = 2 + 3). Pięć lat wcześniej pacjent miał zawał serca, po którym przebył zabieg angioplastyki z implantacją stentu do prawej tętnicy wieńcowej. Ostatnio nie zgłaszał dolegliwości związanych z chorobą niedokrwienną serca. Ojciec mężczyzny chorował na raka gruczołu krokowego.

Wyjściowe stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) wynosiło 35 ng/ml. W dokumentacji medycznej brak informacji na temat badań obrazowych wykonanych w tym okresie. Chory rozpoczął paliatywną hormonoterapię w poradni urologicznej poza ośrodkiem onkologicznym. Początkowo otrzymywał goserelinę w dawce 10,8 mg podawaną co 3 miesiące, następnie w listopadzie 2005 roku dołączono flutamid w dawce 250 mg podawany doustnie 3 razy dziennie.

W czerwcu 2009 roku w scyntygrafii kośćca zobrazowano podejrzaną ogniska zwiększonego gromadzenia znacznika w lewym stawie krzyżowo-biodrowym. Stężenie PSA wynosiło 8 ng/ml. Odstawiono dotychczasową hormonoterapię. Pacjent zaczął przyjmować triptorelinę w dawce 11,25 mg co 3 miesiące oraz bikalutamid w dawce 50 mg dziennie. Następnie skierowano go na konsultację radioterapeutyczną do ośrodka onkologicznego. W celu określenia zaawansowania choroby zlecono tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej i miednicy, w którym to badaniu nie stwierdzono obecności guza gruczołu krokowego ani cech rozsiewu choroby do węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych. W listopadzie 2009 roku powtórnie wykonano scyntyografię kośćca, w której nie zobrazowano ognisk zwiększonego gromadzenia znacznika, również w badaniu rentgenowskim (RTG) w grudniu 2009 roku nie potwierdzono rozsiewu do kości. Obserwowano powolny wzrost PSA do wartości 25 ng/ml w lutym 2010 roku. Ze względu na brak potwierdzenia rozsiewu choroby w badaniach obrazowych, pomimo stosowania paliatywnej hormonoterapii, podjęto próbę radioterapii na obszar gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych. Na przełomie marca i kwietnia 2010 roku chory otrzymał 59,8 Gy we frakcjonowaniu po 2,6 Gy dziennie. Leczenie promieniami tolerował dobrze. Kolejne oznaczenia stężenia PSA wynosiły 25 ng/ml w kwietniu i 27 ng/ml w maju 2010 roku. Ze względu na wzrost stężenia PSA oraz pojawienie się bólu kręgosłupa w odcinku lędź-

wiwo-krzyżowym zlecono badania obrazowe. W TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy uwidoczono dwie okrągłe osteosklerotyczne zmiany o średnicy 10 mm każda w trzonie kręgu L5. W scyntygrafii kośćca stwierdzono ogniska zwiększonego metabolizmu w kręgosłupie, stawie krzyżowo-biodrowym, trzonie mostka i stawach obojczykowo-mostkowych. Zalecono doustne przyjmowanie klodronianu, włączono niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) oraz skierowano chorego do ponownej konsultacji radioterapeutycznej. Na przełomie czerwca i lipca mężczyznę poddano paliatywnej radioterapii na obszar kręgosłupa L4–S1 do dawki całkowitej 30 Gy w 10 frakcjach. Odnotowano zmniejszenie stężenia PSA z 39 ng/ml do 26 ng/ml w sierpniu 2010 roku. Ze względu na występowanie nudności i bólu żołądka odstawiono klodronian i włączono pamidronian w dawce 90 mg w postaci comiesięcznych wlewów dożylnych. W lutym 2011 roku pomimo stabilizacji zmian widocznych w scyntygrafii chory zgłosił nasilenie kostnych dolegliwości bólowych. Zmodyfikowano leczenie przeciwbólowe, włączając tramadol z paracetamolem. Stężenie PSA wynosiło 54 ng/ml przy stężeniu testosteronu wynoszącym < 0,03 ng/ml. Mężczyznę zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii; w marcu 2011 roku otrzymał 8 Gy na obszar lewego stawu krzyżowo-biodrowego w jednej frakcji. Uzyskano ustąpienie dolegliwości bólowych oraz zmniejszenie stężenia PSA do wartości 31 ng/ml w lipcu 2011 roku. W listopadzie ponownie zaobserwowano nasilenia bólu kręgosłupa w odcinku piersiowym. W badaniu wykonanym metodą pozytonowej tomografii emisyjnej i TK (PET-TK) opisano ogniska zwiększonego patologicznego metabolizmu choliny w pierwszym prawym żebrze, trzonach kręgów Th6, L4 oraz talerzu kości biodrowej lewej. W styczniu 2012 roku napromieniono obszar od Th5 do Th7 do dawki 20 Gy we frakcjach po 4 Gy.

Z uwagi na progresję nowotworu pacjenta skierowano do poradni onkologicznej w celu kwalifikacji do chemioterapii. Zalecono odstawienie antyandrogeny oraz kontynuację leczenia analogiem LHRH. Stężenie PSA wynosiło 77 ng/ml, a w kontrolnym oznaczeniu po miesiącu stwierdzono jego spadek do 65 ng/ml przy kastracyjnym stężeniu testosteronu (< 0,03 ng/ml). Kontynuowano leczenie tryptoreliną.

W sierpniu 2012 roku odnotowano wzrost PSA do wartości 99 ng/ml. Pacjenta skierowano do Kliniki Chemioterapii w celu rozważenia paliatywnego leczenia cytostatycznego. Chory w dobrym stanie sprawności (ECOG PS0) przyjmował 100 mg tramadolu dziennie, co pozwalało na kontrolowanie bólu. W badaniu przedmiotowym i badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono nieprawidłowości. Wykonano TK, w której zobrazowano zmiany metastatyczne w lewej kości biodrowej i trzonie kręgu L5. Mężczyznę zakwalifikowano do chemioterapii

docetakselem podawanym dożylnie co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m². Zalecono przyjmowanie prednizonu 2 razy dziennie w dawce 5 mg, kontynuację leczenia analogiem LHRH oraz przeciwbólowego. Zakończono leczenie pamidronianem. Pacjent otrzymał 6 cykli chemioterapii docetakselem od sierpnia do grudnia 2012 roku. Tolerancja leczenia była średnia, chory zgłaszał nasilające się objawy obwodowej neurotoksyczności oraz znaczne osłabienie trwające przez 2 tygodnie po podaniu cytostatyku. W scyntygrafii kośćca wykonanej w listopadzie 2012 roku uwidoczono zmiany budzące podejrzenie przerzutów w lewej kości biodrowej, w okolicy stawu krzyżowo-biodrowego oraz kręgach Th5–Th7 i L5–S1. Obserwowano wzrost PSA do wartości 130 ng/ml.

Po uzyskaniu zgody Narodowego Funduszu Zdrowia w lutym 2013 roku chorego zakwalifikowano do terapii octanem abirateronu w dawce 1000 mg dziennie. Rozpoczęto jednocześnie terapię kwasem zoledronowym w dawce 4 mg co 4 tygodnie. Kontynuowano leczenie prednizonem oraz tryptoreliną. Po miesiącu terapii pacjent zgłosił całkowite ustąpienie bólu kręgosłupa i stawów biodrowych, a stężenie PSA uległo zmniejszeniu do 38 ng/ml. W TK wykonanej w lipcu 2013 roku zobrazowano trzy wcześniej nieopisywane osteosklerotyczne ogniska w trzonie kręgów Th5, 9 i 10. W celu weryfikacji zmian wykonano scyntyografię kośćca, w której nie uwidoczono nowych zmian. Po konsultacji na temat wyników badań obrazowych stwierdzono, że ogniska opisane w TK widoczne były wcześniej w scyntygrafii i obecnie wykazują mniejszą aktywność niż w listopadzie 2012 roku. Kontynuowano leczenie octanem abirateronu. W kolejnych wynikach badań utrzymywała się remisja markerowa oraz radiologiczna stabilizacja procesu. W marcu 2014 roku stężenie PSA wynosiło 44 ng/ml. Stan sprawności chorego pozostawał bardzo dobry (ECOG PS 0). Pacjent nie miał dolegliwości bólowych. Tolerancja leczenia była dobra, nie stwierdzono działań niepożądanych. W kwietniu 2014 oceniono jakość życia chorego, posługując się kwestionariuszem EORTC QLQ–C30 (wersja 3.0). Nie stwierdzono zaburzeń w sferze fizycznej, emocjonalnej i społecznej. Mężczyzna określił jakość swojego życia jako doskonałą.

Komentarz

Krzysztof Krzemieniecki

Zaprezentowany przypadek wskazuje na korzyści płynące z wielodyscyplinarnego, zespołowego podejścia do leczenia raka prostaty. Umiejętne skojarzenie

Podsumowanie

Zaprezentowany opis leczenia pacjenta ilustruje wieloetapowy i interdyscyplinarny charakter terapii raka gruczołu krokowego [1, 2]. Pomimo że niektóre decyzje terapeutyczne mogą budzić wątpliwości w świetle dzisiejszej wiedzy, warto podkreślić, że sekwencyjne wykorzystanie dostępnych leków systemowych oraz paliatywnej radioterapii umożliwiło uzyskanie kontroli choroby. Zastosowanie octanu abirateronu skojarzonego z prednizonem oraz kwasem zoledronowym po paliatywnej chemioterapii docetakselem spowodowało szybkie i długotrwałe zmniejszenie bólu, co wpłynęło na polepszenie się jakości życia chorego. W trakcie trwającej od 13 miesięcy terapii inhibitorem CYP17 nie obserwowano tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych. Doświadczenia zdobyte podczas leczenia opisanego chorego są zgodne z wynikami randomizowanego badania III fazy COU-AA-301, w którym potwierdzono skuteczność terapeutyczną octanu abirateronu, jego korzystny wpływ na kontrolę bólu oraz opóźnienie wystąpienia zdarzeń kostnych [5, 7].

Piśmiennictwo

1. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. i wsp. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2013.
2. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2013.
3. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. i wsp. Increased survival with enzalutamid in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1187–1197.
4. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. i wsp. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1995–2005.
5. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. i wsp. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 983–992.
6. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. i wsp. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet Oncol.* 2010; 376: 1147–1154.
7. Logothetis C.J., Basch E., Molina A. i wsp. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1210–1217.

radioterapii i leczenia systemowego prowadzi do dobrej kontroli choroby niezależnie od jej zaawansowania i lokalizacji.